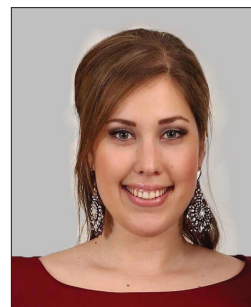


Első, második és többedik vonalban alkalmazott platinabázisú valamint platinamentes kemoterápia hatékonyságának vizsgálata a debreceni Nőgyógyászati Onkológiai Tanszék petefészekrákos betegei körében



Vida Beáta OH, Póka Róbert dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Intézete, Debrecen
(igazgató: dr. Póka Róbert, egyetemi tanár)

Tanulmányunk célja a petefészekrák platinabázisú és a platinamentes kemoterápiája hatékonyságának és biztonságosságának meghatározása volt. 2008. január–2017. február közötti időszakban elsődleges vagy kiújult petefészekrák miatt kezelt betegek progressziómentes túlélés adatait vizsgáltuk a kórházi informatikai rendszerben tárolt és a kórlapokban rögzített adatok feldolgozásával.

Kettőszázhatvanöt beteg adatainak értékelésére volt lehetőség. Nem hámeredetű szövettani típus vagy taxolla, illetve carboplatin szembeni túlérzékenység miatt 19 esetben az elsővonalbeli kezelést más kemoterápiás protokoll alkalmazásával végeztük.

Az elsővonalbeli 220, taxol-carboplatin/TC-terápiával kezelt beteg progressziómentes túlélés (PFS) értéke jóval kedvezőbb volt (átlagos PFS 24,19 hónap, medián 13 hónap), mint az első vonalban más kezelést kapott 19 beteg (átlagos PFS 17,05 hónap, medián 9 hónap). Viszont a taxol-carboplatin kombináció hatékonysága csak az elsővonalbeli kezelés esetén ennyire szembetűnő. A második (átlagos PFS 9,11 hónap, medián 5 hónap) és harmadik vonalban (átlagos PFS 9,05 hónap, medián 7 hónap) alkalmazott platinabázisú kezelések hatékonysága lényegesen alacsonyabbnak bizonyult. A petefészekrák második, harmadik és negyedik vagy többedik vonalban végzett platinabázisú kemoterápiájának átlagos progressziómentes túlélése a kiújulás sorszámaival párhuzamosan csökkent, a medián PFS sorrendben 13, 5, 7 és 4 hónap volt.

A TC-kezelés biztonságosságát vizsgálva, az anémia és a hemoglobinszint-csökkenés volt a leggyakrabban megfigyelhető mellékhatás (56,7%, 43,3%), de csak a betegek 26,7%-a szorult kezelésre. A leggyakoribb mieloszuppresszív mellékhatásként a thrombocytopeniát és a neutropeniát regisztráltuk: a betegek 16,7%, illetve 10%-ánál voltak megfigyelhetőek. 20%-ban a GFR-szint csökkenését tapasztaltuk, de ezek az értékek nem csökkentek 70 ml/min/1,73 m² alá. 6,7%-ban fordult elő lázas állapot, amely legtöbbször hasi fájdalommal, hasmenéssel, gyengeséggel társult. A legtöbb betegnél G1 súlyossági fokú alopecia alakult ki a kezelése során.

A második vonalbeli, platinamentes kezelések között 30 beteg kapott topotecant, s ezek PFS-értéke (átlagos PFS 3,71 hónap, medián 2 hónap) jelentősen nem különbözött azon 11 beteg PFS-értékétől akik liposzomális doxorubicin kezelésben részesültek (átlagos PFS 3,46 hónap, medián 3 hónap).

Kulcsszavak: petefészekrák, kemoterápia, taxol, carboplatin, topotecan, liposzomás doxorubicin, progressziómentes túlélés, PFS

Efficiency of platinum-based and non-platinum chemotherapy protocols in the first, second, and higher order treatment lines examining patients diagnosed with ovarian cancer in Department of Gynecological Oncology Debrecen
Between January 2008 and February 2017, 265 cases of ovarian cancer were treated by different types of chemotherapy protocols.

220 patients were treated by taxol-carboplatin combination, 19 patients by another chemotherapy types (PEB/BEP, AIM, VIP, GEM+CBP etc.). The first line TC group has higher PFS values, than the another group: median PFS is 13 months, and

Levelezési cím:

Dr. Vida Beáta, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet
4032 Debrecen, Nagyterdei krt. 98.

the average PFS value is 24,19 months. While the another group's average PFS value is 17.05 months, median PFS 9 months. Nevertheless, the TC treatment in second and in third line is not so efficient, as in first line.

The mean PFS of platinum-based chemotherapy of ovarian cancer in the first, second, third and fourth or higher order lines decreased parallel with the order of treatment line. The median PFS of the first, second third and fourth or higher order treatment lines were 13, 5, 7 and 4 months, respectively.

Apart from universal alopecia, anaemia and decreased haemoglobin levels were the most common side effects (56.7%, 43.3%), but only 26.7% of patients required supportive treatment for them. Thrombocytopenia and neutrocytopenia were the most common myelosuppressive side effects. Thrombocytopenia was observed in 16.7% of cases and neutropenia was observed in 10% of cases. In 20% of cases GFR-reduction was detected but in most cases the values did not fall below 70 ml/min/1.73 m². In 6.7% of cases occurred fever, abdominal pain, diarrhoea or fatigue. Most of them had grade-1 severity. In second line chemotherapy, 30 patients were treated with topotecan, and 11 patients received doxorubicin treatment. In second line non-platinum chemotherapy protocols PFS values showed that topotecan treatment results in longer platinum-free interval. The mean and median PFS were 3.71 months and 2 months, respectively. In the doxorubicin-group, the mean and median PFSs were 3.46 months and 3 months, respectively.

Keywords: ovarian cancer, chemotherapy, taxol, carboplatin, topotecan, liposomal doxorubicin, progression-free survival, PFS

Bevezetés

Bár az elmúlt néhány évtizedben a betegség kezelési elveiben jelentős előrelépés volt tapasztalható, a petefészekrák még mindig napjaink egyik legkedvezőtlenebb prognózisú nőgyógyászati daganata [1]. Magyarországon az évente körülbelül 1100-1200 újonnan felismert eset mellett a halálozások száma 500-600 között változik [2]. A nőgyógyászati malignus kórképek közül ez a betegség jár a legmagasabb halálozási aránnyal a tünetek kései jelentkezése miatt. A betegség előfordulási gyakoriságát növelheti a nulliparitás, a kései szülés, a korai menarche, de a kései menopauza is. Az életkor előrehaladtával egyre gyakoribb a nők körében, átlagosan 50-60 éves korban jelentkezik. Ez a tendencia a DEKK Női Klinika beteganyagában is megfigyelhető. A legtöbb esetben már csak előrehaladott stádiumban okoz tüneteket a betegség és azok sem specifikusak a petefészekrákra. Leggyakoribb tünet a puffadás, hasi diszkomfort érzés és emésztési zavarra utaló bizonytalan panaszok. Kezelésének alapelve még mindig a sebészi eltávolítás. A műtét során törekedni kell a daganat maximális evakuálására, azaz az optimális citoredukcióra. A sebészi és kemoterápiás újításoknak köszönhetően a betegek 5 éves túlélése 45%-ra nőtt [3]. Az utóbbi évek tanulmányai és tapasztalatai alapján bizonyítást nyert, hogy a paclitaxel-carboplatin (továbbiakban TC) kombináció kedvezőbb kimenetelt biztosít a betegek számára, a progressziómentes időtartam (továbbiakban PFS) időtartamát jelentősen megnyújtotta. Relapszus esetén – ha a beteg TC-kezelést kapott – a PFS-érték alapján eldönthető, hogy a tumor milyen mértékben reagált az elsővonalbeli adjuváns platinaalapú kezelésre. Ha a várt hatás elmaradt, azaz a tumor platina-rezisztensnek bizonyult, ebben az esetben választhatók a platinamentes gyógyszerek, amelyek a beteg platinamentes idejét oly mértékben megnyújtják, hogy egy következő, harmadik vonalbeli, platinaalapú kezelés már sikeresebb kimenetelű lehet. [4, 1].

Tanulmányunk során a következő kérdések megválaszolását tűztük ki célul:

1. Milyen hatékonyságú az elsővonalban alkalmazott TC-kombináció?
2. Milyen hatékonyságúak az első vonalban alkalmazott nem platinaalapú kezelések?

3. Milyen hatékonyságúak a második, harmadik, és többedik vonalban alkalmazott TC kemoterápiás kezelések?

4. A platinaérzékenység egyes fokozatai milyen megoszlást mutatnak az első, és második vonalbeli TC-kezeléseket követő átlagos PFS-értékeik alapján?

5. A második vonalban alkalmazott platinamentes kemoterápiás kezelések milyen hatékonyságúak, milyen mértékben képesek megnyújtani a platinamentes időszakot?

6. A második vonalban adott platinaalapú kezelések és a platinamentes kezelések hogyan befolyásolják a harmadik vonalban alkalmazott platina-reindukció hatékonyságát?

7. VEGF-gátló fenntartó kezeléssel kiegészített és anélkül alkalmazott, elsővonalbeli TC-kezelések hatékonysága hogyan viszonyul egymáshoz?

8. Milyen gyakoriságú és súlyosságú mellékhatások fordulnak elő TC-kemoterápia kezelés során?

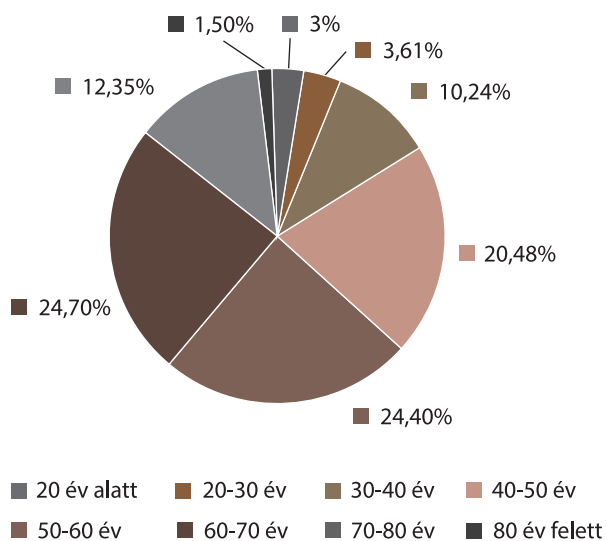
Betegek és módszerek

Azon betegek kerültek be a tanulmányba, akik betegsége 2008. január és 2017. február között került diagnosztizálásra. Egyetlen kritérium velük kapcsolatban az volt, hogy szövettani eredményük a primer ováriumkarcinómák valamely típusát igazolja. A DEKK Női Klinika anamnesztikus, műtéti, és kemoterápiás kezeléssel kapcsolatos adatait gyűjtöttük össze.

A betegek kigyűjtése, a több, mint egy éven át tartó követéses időszak, valamint az ezalatt az időszak alatt megjelenő új betegek regisztrálása következtében 334 beteg felelt meg a fent említett kritériumnak, amelyből 265 beteg rendelkezett a követéses vizsgálatokhoz szükséges adatokkal, dokumentációkkal. A szövettani leletekből a diagnosztizált daganatok differenciáltsági foka, illetve TNM-beosztása is kigyújtható volt.

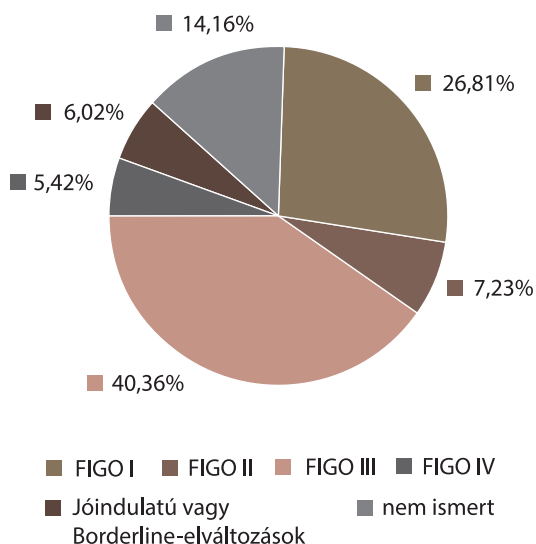
A műtéti kezeléseket illetően, a DEKK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika az operációk során a teljes citoredukciót célzó radikalitásra törekszik. Az optimális tumorredukció, ha egyáltalán nem marad vissza reziduális tumor (R0 reszekció). Amennyiben ez nem lehetséges, akkor is törekszünk arra, hogy a reziduális tumorok mérete 1 cm-nél kisebb legyen. Bár a bizonytalan dignitású eseteknél egy laparoszkópia,

1. ábra. Petefészekrákkal diagnosztizált betegek koreloszlása a DEKK Női Klinikán.



illetve biopszia megelőzheti, a definitív műtét minden esetben a laparotomia. Alapértelmezetten, a műtét totális abdominális hysterectomiát jelent, bilaterális salpingo-oophorectomiával, omentectomiával és paraaorticus lymphadenectomiával. A daganatok kiterjedtségétől, illetve a metasztázisok jelenlététől függően a műtét is kiterjeszthető: szükség esetén akár peritonectomia, bélresekcio, appendectomia, splenectomia, parciális hepatectomia is szükségessé válhat. Fertilis korú betegek esetében – a későbbi családalapítási szándéka tekintetével – a termékenység megőrzése csak az I. stádiumú esetekben merülhet fel, ami a műtéti radikalitást csökkentheti, de a formális staging elvégzését nem nélkülözheti. Definitív műtétet megelőzően, laparoszkópos műtét során intraoperatív szövettani vizsgálatot végezve, tisztázható a betegség súlyossága, operabilitása.

2. ábra. Petefészekrákkal diagnosztizált betegek FIGO stádium besorolása a DEKK Női Klinikán.



Gyakorlatunkban törekszünk a „maximal effort” műtéti beavatkozásra mind a primer, mind a recidíva miatt végzett műtétek során és jellemzően műtéttel igyekszünk eltávolítani minden recidívát, hacsak a preoperatív képalkotók szerint ennek esélye sem adott (pl. mellüregi terjedés, multiplex májmetasztázis stb.). Bár sok esetben már a primer műtét során is lehetséges a teljes tumorredukció, erre inkább az alacsony TNM, és FIGO <IV. stádiumbesorolású daganatoknál van esély. Már a FIGO I/C stádiumú daganatok esetében, a tok ruptúrájának következtében számolni kell a visszamaradó daganatsejtekkel, amik az ascitesből, peritoneális mosó folyadékból kimutathatóak. A rendelkezésre álló dokumentumok körülbelül felében (51,97%) teljes, illetve 90-98%-os a tumorredukció, valamint minimálisan visszamaradó tumordepozitumok; míg a fennmaradó részben nagyobb, 1 cm-t meghaladó reziduomok kerültek leírásra.

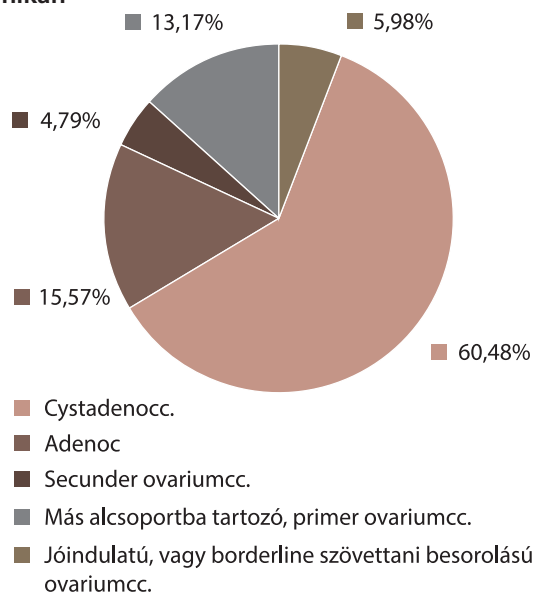
Ha a definitív műtét során nem sikerült a teljes tumorredukció, vagy a műtét utáni időszakban, kontroll képalkotó vizsgálatok során recidíva igazolódott, további beavatkozások javalltak. Adatbázisunkban 89 beteg esetében találtunk szekunder műtetre vonatkozó adatokat. A második műtét során végzett debulking beavatkozások 35,96%-a SLO, vagyis „second look operation” volt, 64,04%-a pedig a daganat kiújulása miatt történt. Harmadik operáció 12 esetben történt, minden esetben recidíva miatt.

A betegek átlagéletkora 54,51 év, medián 56 év (szélsőértékek 17 és 85 év) (1. ábra). A FIGO-rendszer besorolása szerint, a betegek közül 26,81% az első; 7,23% a második; 40,36% a harmadik; 5,42% a negyedik stádiumba tartozott (2. ábra). A III. és IV. stádiumú betegek csoportjában a leggyakrabban a FIGO III/C stádium besorolású betegek fordultak elő (63,16%). Tizenhat beteg esetében (4,79%) extraovariális eredetűnek bizonyult a daganat (emlő, gyomor, vese, diffúz nagy B-sejtes lymphoma stb.), ezért azokat nem vontuk be vizsgálatainkba. Jelen vizsgálatunkból szintén kizártuk azokat az eseteket, amelyekben a petefészek jóindulatú, vagy borderline elváltozásait diagnosztizálták, ez az összes eset 5,98%-ában fordult elő (2. ábra). A betegek szövettani diagnózisa alapján egyértelműen a cystadenocarcinoma szövettani típus volt a leggyakrabban detektálható (60,48%) (3. ábra). Ezek közül is a papillaris serosus forma mutatkozott a leggyakoribbnak, az összes petefészek-daganattal diagnosztizált eset 37,95%-át tette ki. Az esetek 13,17%-ában a betegeknél a petefészek-daganatok ritkább típusait (granulosasejtes, Sertoli-Leydig-sejtes, neuroendokrin, teratoma malignum, anaplasztikus formák), vagy szekunder kialakult petefészek-daganatot diagnosztizáltunk.

A differenciáltsági fokot tekintve, az esetek közel fele – 47,92% – G3, tehát rosszul differenciált típusba tartozott. A daganat kiterjedtségét tekintve, a vizsgálható esetek 46,85%-a T3 kategóriába tartozott. A metasztázisok jelenléte az esetek közel 2/3-ánál volt igazolható. A vizsgálható esetek kb. 70%-ánál nyilatkoztak a nyirokrendszer, illetve a véregek inváziója volt detektálható.

Az egyes betegekre vonatkozó, kezelési irányelvekkel, kemoterápiás protokollokkal kapcsolatos döntéseket a DEKK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán minden esetben az onkoteam hozza meg. Ez az orvosi team Klinikánkon min-

3. ábra. Petefészekrákkal diagnosztizált betegek rangsorolása szövettani diagnózis alapján a DEKK Női Klinikán



den esetben az Onkológiai nem önálló Tanszék orvosaiból, patológus és sugárterápiás kollégákból áll. Minden beteg esetében a hazai és nemzetközi kezelési irányelvek az egyénre szabottan kerülnek érvényesítésre. A betegség kiterjedését a FIGO stádium-beosztása alapján határoztuk meg. A betegek kivizsgálását és műtéti kezelését és utánkövetését az ESGO irányelvei szerint végeztük. A progresszió idejének meghatározásában a képalkotó vizsgálattal (CT, MR) megerősítés időpontját vettük alapul. III. és IV. stádiumba tartozott a betegek többsége, így szinte minden esetben legalább 6, vagy több ciklusban kaptak elsővonalbeli adjuváns kemoterápiás kezelést. A korai stádiumú esetek szövettani grádusuknak, TNM-besorolásuknak megfelelően 3-6 ciklusban kaptak kemoterápiás kezelést és néhány esetben előfordult, hogy az onkoteam döntése alapján megelégedtünk a szoros obszervációval. Ez gyakorlatilag az I/A, I/B FIGO-stádiumú tumorral rendelkező betegeknél fordult elő, vagy amikor a neoadjuváns kemoterápiát követő definitív staging-műtét szövettani leletei teljes patológiai remissziót igazoltak. Azon betegek, akiknél a preoperatív képalkotók és a belgyógyászati állapot alapján nem volt reális esély a teljes tumorredukcióra (pl. beszűrt mesenterium, multiplex májmetasztázis, kardiopulmonalis insufficiencia stb.) (22 fő), a definitív műtétet megelőző, 3-6 ciklusból álló TC-

neoadjuváns kezelésben részesültek. E betegek mindegyike FIGO III/C-IV. stádiumú csoportba tartozott. A neoadjuváns kezelésben részesülő betegek harmadánál a kezelést követő definitív műtét során makroszkóposan teljes vagy jelentős mértékű tumorredukciót lehetett elérni, minimális (<1 cm) reziduális tumorokkal. A primer műtét, illetve az ezt követően alkalmazott elsővonalbeli, adjuváns kezelés hatására az összes eset 2/3-ában – a 6 hónapos PFS-értéket elérve – a daganatok különböző fokú platinaérzékenységet mutattak, amely előre vetítette a későbbiekben alkalmazandó, hasonló kezelési protokoll sikerességét.

Az elsővonalbeli adjuváns kezeléseket során a betegek 3-12 ciklusban kaptak kemoterápiát. A betegség kiterjedtségét jelző FIGO-stádiumbesorolás alapján az onkoteam egyénre szabottan határozta meg az adott vonalban adandó adjuváns kezeléseket számát. Ha a tumoros folyamat recidivált, szintén egyénre szabottan, a betegek több vonalban kaptak kezeléseket: a DEKK Női Klinikán 6. vonalig követtük a betegeket, különös tekintettel a TC, illetve a doxorubicin, és topotecan-bázisú kezelésekre. A TC-kezelések során a carboplatin dózisát a Calvert formula segítségével határoztuk meg 6AUC-célértékkel. A kemoterápiás kezeléseket a hatályos kemoterápiás kézikönyv előírásai szerint, a premedikációt és szupportív terápiát pedig a szakmai kollégiumi irányelveknek megfelelően végeztük. Antiemetikus terápiaként általánosságban Emetron® orális kezelést alkalmaztunk. Emellett a betegek folyamatosan LMWH-profilaxisban részesültek a kemoterápia teljes tartama alatt. A kezeléseket mindegyikét szteroidos – Medrol®, tabletta formában – és antihisztamin-tartalmú gyógyszeres premedicatio előzte meg és gyakran alkalmaztunk protonpumpa inhibitorokat a szteroid-mellékhatások kivédésére.

Az első, második és többedik kezelési vonalban alkalmazott kemoterápia hatékonyságát a progressziómentes időtartamok meghatározásával vizsgáltuk. Az egyes kezelési vonalak és kezelési típusok összehasonlítását t-próbával végeztük. Statisztikailag szignifikánsnak értékeltük a $p < 0,05$ valószínűséggel előforduló különbségeket. A kezeléseket biztonságosságát a mellékhatások típusának, súlyosságának és gyakoriságának meghatározásával értékeltük.

Eredmények

A rendelkezésre álló dokumentációk alapján, 265 – rosszindulatú, primer ováriumdaganattal diagnosztizált –, I–IV. stádiumú beteg követéses adatait vizsgáltuk. A 265 elsővonalbeli kezelésben részesült beteg közül 220 kapott

1. táblázat. A DEKK Női Klinikán, első vonalban alkalmazott kemoterápiás protokollok összehasonlítása

Elsővonalbeli kezelések:	Paclitaxel-Carboplatin kezelés	Egyéb, nem platinaalapú kezelés (PEB/BEP, CEP, VIP, AIM)	Protokollváltás
Betegek létszáma	220 fő	19 fő	18 fő
PFS – Szélsőértékek	0 és 103 hónap közt	1 és 80 hónap közt	1 és 29 hónap közt
Átlag PFS értéke	24,19 hónap	17,05 hónap	7,44 hónap
Medián PFS értéke	13 hónap	9 hónap	6 hónap
Student-féle t-próba		0,240	

2. táblázat. Az eltérő vonalban alkalmazott, platina-alapú kezelések hatékonyságának összehasonlítása.

Paclitaxel-Carboplatin Kezelések	1. vonalban	2. vonalban	3. vonalban	4./5./6. vonalban
Betegek létszáma	220 fő	37 fő	19 fő	17 fő
PFS – Szélsőértékek	0 és 103 hónap közt	1 és 74 hónap között	1 és 44 hónap között	1 és 16 hónap között
Átlag PFS értéke	24,19 hónap	9,11 hónap	9,05 hónap	6 hónap
Medián PFS értéke	13 hónap	5 hónap	7 hónap	4 hónap

TC-kezelést (83,02%). 19 esetben (7,17%) más típusú elsővonalbéli adjuváns kezelésben részesültek a betegek, ezeknél a betegeknél a petefészekrák ritkább formáit diagnosztizálták pl. teratoma malignum, Yolk-Sack-tumor, Sertoli-Leydig-sejtes tumor (BEP-kezelés), granulosa-sejtes tumor, dysgerminoma (CEP, BEP-kezelés), karcinosarcoma/mixed müllerian type=MMMT (AIM, VIP-kezelés). 18 esetben (6,79%) a TC-kombináció valamely tagja iránt tanúsított allergiás reakció miatti protokollváltás történt. 8 betegnél (3,02%) a betegség stádiuma, a tumor grádusa alapján elegendő volt a szoros obszerváció.

A TC-kezelésben részesült betegek átlagos progressziómentes túlélési ideje 24,19 hónap (szélsőértékek 1 és 103 hónap, medián 13 hónap) volt. A nem platinaalapú kemoterápiával kezelt betegek átlag PFS-értéke 17,05 hónap (szélsőértékek 1 és 80 hónap, medián 9 hónap) volt. Azoknál a betegeknél, akiknél gyógyszerallergia miatt protokollváltás történt, 7,44 hónapos átlagos PFS-értéket regisztráltunk (szélsőértékek 1 és 29 hónap, medián 6 hónap). A Student-féle t-próba alapján, a p-értéke 0,24-nak adódott (1. táblázat).

A második vonalbeli TC-kezeléseket tekintve, 37 páciens esetében fejeződött be a kezelés (5 betegnél még folyamatban van a kezelés), 5 alkalommal történt protokollváltás. Harmadik vonalban pedig 36-an kapták ezt a kombinációt, amelyből 4 beteg kezelése még folyamatban van. További 13 esetben a kezelést allergiás reakció vagy nem tolerálható mellékhatás miatt már az első ciklus után fel kellett függeszteni, így 19 beteg adatai tudtuk vizsgálni. A PFS-értékeket tekintve, az elsővonalbéli kezelés 24,19 hónapos átlagos PFS értékéhez viszonyítva, a második vonal esetében ez az átlagos PFS-érték 9,11 hónap (szélsőértékek 1 és 74 hónap, medián 5 hónap), míg harmadik vonalnál 9,05 hónap (szélsőértékek 1 és 44 hónap, medián 7 hónap) volt. Negyedik, 5.,

illetve 6. vonalban TC-kezelést már jóval kisebb létszámú beteg kapott: 22 esetben találtunk erre vonatkozó adatokat, amelyből 5 betegnél protokollváltás történt, így 17 beteg adatai voltak vizsgálhatóak. Átlagos PFS-értékük 6 hónapnak adódott (szélsőértékek 1 és 16 hónap, medián 4 hónap) (2. táblázat).

A platinaérzékenység vizsgálata során a következőket tapasztaltuk: 220 vizsgált betegből 61 főnek 6 hónapnál alacsonyabb volt PFS-értékük (27,73%) (platinarezisztens). Negyvenöt beteg PFS-értéke 6 és 12 hónap közé esett (20,45%) (mérsékelt platinaérzékeny), 39 fő érte el viszont a 12 hónapnál hosszabb – 13 és 24 hónap közötti – remissziótartamot (17,73%). Az adatok alapján megfigyelhető, hogy a legtöbb páciens elérte a többéves progressziómentes túlélést: a 24 vagy több hónapos progressziómentes időtartammal 75 beteg rendelkezett (34,09%) (4. ábra). A platinaérzékenyek aránya tehát 51,82% volt, a mérsékelt platinaérzékenységű eseteket is beleszámítva pedig 72,27% volt.

Az elsővonalbéli adjuváns, platinaalapú kezelések után tapasztalt PFS-értékeket összehasonlítva, vizsgáltuk az eltérő hosszúságú platinamentes periódus után alkalmazott, másodikvonalbéli platina-reindukció sikerességét. Tizenkettő platinarezisztens beteg esetében, átlagosan 1,92 hónap progressziómentes túlélési időt követően platina-reindukció történt. Ezekben az esetekben a platina-reindukció létjogosultságát az adta, hogy az elsővonalbéli kezelés idején a tumormarker eredmények platinaszenzitivitásra utaltak, de a stabilizációt követően végzett képalkotók rövid időn belül progressziót igazoltak, így valójában a platinabázisú kezelések ciklusszámát ítéltük szuboptimálisnak. A második vonalbeli platinaalapú kezelést követően ennél a betegcsoportnál 6,75 hónapos átlagos PFS-értéket dokumentáltunk, ami utólag megerősítette a feltételezést. Adataik alapján 9 beteg tartozott

3. táblázat. Az egyes vonalban alkalmazott platinamentes kezelések hatékonyságának vizsgálata, különös tekintettel a második vonalbeli kezelésekre

Platinamentes protokollok:	2. Topotecan	2. Liposzómás doxorubicin	3.-4. Topotecan	3.-4. Liposzómás doxorubicin
Betegek létszáma	30 fő	11 fő	18 fő	11 fő
PFS – Szélsőértékek	0 és 21 hónap között	0 és 10 hónap között	1 és 45 hónap között	1 és 8 hónap között
Átlag PFS értéke	3,71 hónap	3,46 hónap	6,11 hónap	4,18 hónap
Medián PFS értéke	2 hónap	3 hónap	3,5 hónap	3 hónap
Student-féle t-próba		0,873		0,543

a mérsékeltén érzékeny csoportba, akiknél átlagosan 9,55 hónap után vált szükségessé második vonalbeli platina-reindukció. Az ezt követő PFS-érték ezeknek a betegeknek a csoportjában átlagosan 6,78 hónapnak adódott. Kilenc, platina-érzékeny beteg esetében, átlagosan 16,8 hónap után történt platina-reindukció: a második vonal után a progressziómentes túlélési idejük 16,67 hónapnak adódott. Szintén 9 esetben 2 évnél hosszabb PFS-értékkel rendelkező betegek, átlagosan 42,1 hónap után, recidíva megjelenését követően kaptak ismételt platinaalapú kezelést. Obszervációjuk során 10,67 hónapos átlagos PFS-értéket regisztráltunk.

Harmincnyolc beteg kapott második vonalbeli topotecan-kezelést, de a beválogatási kritériumok miatt (1 évnél rövidebb követés, folyamatban lévő kezelése) 30 beteg volt vizsgálható (11,32%). A doxorubicin-alapú kezelésekre vonatkozóan 11 beteg adatait tudtuk értékelni (4,15%). Míg a topotecan-kezelés után a PFS átlagosan 3,71 hónapnak (szélsőértékek 0 és 21 hónap, medián 2 hónap), úgy a doxorubicin-alapú kezelésben részesülő betegek esetén az átlagos PFS-értéke 3,46 hónapnak adódott (szélsőértékek 1 és 10 hónap, medián 3 hónap). Student-féle t-próbával a két betegcsoport PFS-értékeiben nem volt jelentős különbség ($p=0,873$). Harmadik, illetve negyedik vonalban alkalmazva ezeket a kezelési típusokat, a topotecan esetén 18 betegről tudtunk nyilatkozni, mivel 4 beteg a folyamatban lévő kezelése miatt még nem rendelkezik követéses adatokkal. Ebben a csoportban 6,11 hónap átlagos PFS-értéket (szélsőértékek 1 és 45 hónap, medián 3,5 hónap) mutattunk ki, a doxorubicin esetében pedig (11 értékelhető beteg) 4,18 hónap átlagos PFS-értéket (szélsőértékek 1 és 8 hónap, medián 3 hónap) regisztráltunk. Student-féle t-próbával itt sem találtunk szignifikáns különbséget ($p=0,543$) (3. táblázat).

A második vonalbeli platinaalapú és platinamentes kezeléseket követő, harmadik vonalbeli TC-kezelés sikerességére vonatkozóan a következőt tapasztaltuk: a doxorubicin-

kezelést követő platina-reindukció bizonyult a leghatásosabbnak. A harmadik vonalbeli kezelés után tapasztalt átlagos PFS-érték 15,2 hónap volt (szélsőértékek 6 és 44 hónap, medián 8 hónap). A topotecan-kezelést követő platina-reindukció kevésbé volt eredményes, átlagosan 5,88 hónap volt a csoport PFS-értéke (szélsőértékek 1 és 14 hónap, medián 5,5 hónap). Azok, akik egymás után három vonalban is TC-kezelést kaptak, a harmadik vonal után átlagosan 8,43 hónapos PFS-értékkel rendelkeztek (szélsőértékek 1 és 18 hónap, medián 8 hónap).

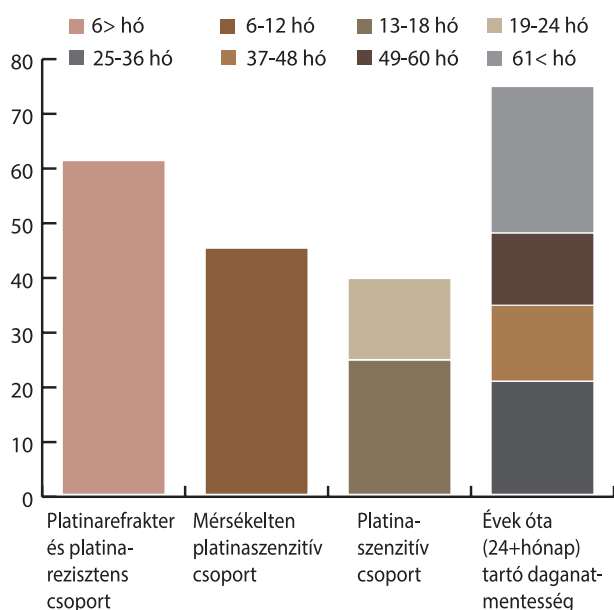
Vizsgáltuk azokat a betegeket is, akik elsővonalbeli adjuváns TC-kezelésük kiegészítéseként, kiegészítő Avastin® kezelést is kaptak, hosszabb távon, fenntartó kezelésként. 16 betegnél regisztráltuk a first-line kezelésnél az Avastin® terápiába való bevonását. Egy esetben a TC-kezelés allergiás reakciót váltott ki, 2 esetben pedig folyamatban van a kezelés. Így 13 beteg rendelkezett erre vonatkozó adatokkal (4,91%). E csoport medián PFS-értékét összehasonlítottuk az Avastin® kezelést nem kapott betegek medián PFS-értékével. Az Avastin® fenntartó kezeléssel kiegészített és anélkül alkalmazott elsővonalbeli TC-kemoterápiákat összehasonlítva, a fenntartó kezeléssel kiegészített TC-kezelés medián PFS-értéke 2 hónapnak adódott, míg az anélkül alkalmazott TC-terápiák medián PFS-értéke 13 hónap volt. A kezeléseket követő progressziómentes időszakot tekintve, az első csoportnál a PFS-értéke átlagosan 5,92 hónap volt, a másik csoportnál tapasztalt 24,19 hónaphoz képest.

A paclitaxel-carboplatin kombináció által okozott mellékhatások között az alopeciát leszámítva az anémia volt a leggyakoribb eltérés (56,7%). A Hgb-szint csökkenése az esetek 43,3%-ában volt megfigyelhető. Az esetek 26,7%-ában volt szükség hospitalizációt igénylő szupportív kezelésre. Választott vvt-massza adásával vagy vaspótlás mellett ambulanter alkalmazott erythropoetin injekciós kezeléssel többségében korrigálni lehetett az eltéréseket. Mieloszuppresszív mellékhatásként főképp thrombocytopenia (16,7%), ezen kívül – főleg a G2 súlyossági fokba (<1,5 G/L) tartozó – neutrocytopenia jelent meg a betegek laboreredményeiben: ezt az esetek 10%-ában lehetett megfigyelni. Pegilált filgrastim gyógyszeres terápiával növelni lehetett a neutrofil granulociták számát, a csontvelői működés serkentésével. 20%-ban a GFR-érték csökkenése jelent meg az eredmények között, viszont az értékek többsége nem csökkent 70 ml/min/1,73 m² alá. Ezekben az esetekben a kemoterápia dózisredukcióval való alkalmazása javította, de legalábbis mérsékelte a vesefunkció további romlását. Az alhasi fájdalommal, hasmenéssel, gyengeséggel kísért lázas állapotok ritkábban alakultak ki (6,7%), amelyek kórházi obszervációval, antibiotikum-kezeléssel, illetve a hasmenéses panaszok bélmotilitás-csökkentőkkel kontrollálhatóak voltak. A laborértékek folyamatos kontrollja biztosította, hogy jelentősebb eltérést ne okozzanak a kemoterápiás kezelések.

Megbeszélés

A '90-es évek óta meghatározó szerepe van a TC-kombinációnak a petefészekrák kezelésében. A Gynecologic Oncology Group (GOG) 111. számú protokollja volt az első,

4. ábra. Petefészekrákkal kezelt betegek platina-érzékenysége a DEKK Női Klinikán



4. táblázat: A második vonalbeli platina-alapú, és platinamentes kezelések hatása a harmadik vonalbeli, újabb platina-alapú kezelésekre

3. vonalbeli platina-reindukció – PFS értékek	Topotecan kezelés után	Doxorubicin kezelés után	2. vonalbeli TC-kezelés után
Betegek létszáma	16 fő	5 fő	7 fő
PFS – Szélsőértékek	1 és 14 hónap között	6 és 44 hónap között	1 és 18 hónap között
Átlag PFS értéke	5,88 hónap	15,2 hónap	8,43 hónap
Medián PFS értéke	5,5 hónap	8 hónap	8 hónap

amely bizonyította a kombináció sikerességét [5]. Muggia és munkacsoportja a GOG 132-es tanulmányban ezeket a tapasztalatokat megerősítette [6]. A tanulmány bebizonyítja a ciszplatin-monoterápia (100 mg/m²) során keletkező súlyos mellékhatásokat, mint nefro- és neurotoxicitást, neutropéniát.

Du Bois és munkacsoportja randomizált, III. fázis klinikai vizsgálatban a ciszplatin/paclitaxelt (PT) a carboplatin/paclitaxellel (TC) összehasonlítva vizsgálta a kombinációk sikerességét first-line kemoterápiában [7]. Hétszázkilencvennyolc IIB-IV. stádiumú beteg véletlenszerűen, 6 alkalommal kapta meg a kombinációk egyikét, 3 hetes időközönként. A követésnek két végpontja volt: az elsődleges a 2 éve progressziómentes betegeknek volt, a másodlagos végpontok pedig magukba foglalták az esetleges toxicitás megjelenését, a kezelésre adott választ, az életminőséget, illetve a teljes, valamint progressziómentes túlélési időt. A 2 éves progressziómentes túlélési időt elérték aránya a két csoportban lényegesen nem tért el: a PT-csoportban 40%, míg a TC-csoportban 37,5% volt. Ezen kívül a medián PFS-adatok sem tértek el szignifikánsan: a PT-karon 19,1 hónap, a TC-karon 17,2 hónap volt. A TC kezelési mód a hematológiai toxicitás nagyobb arányával, viszont a gasztrointesztinális és neurológiai toxicitás kisebb arányával járt a PT kezelési módhoz képest. A kezeléseket alatt folyamatosan monitorozott életminőségi adatok pedig egyértelműen a TC-karon kezelt betegek felé billentette a mérleg nyelvét [8].

Hazai viszonylatban is sikeres ez a gyógyszeres kezelés: Lehoczky és mtsai tanulmányukban 86 beteg petefészekrák miatti műtéti kimeneteleit, és első vonalban alkalmazott TC-kemoterápiás eredményeit vizsgálta. A műtéti kimenetelben a betegek szempontjából a két opció az optimális citoredukció sikeressége, vagy sikertelensége volt. Ez 50-50%-ban oszlott meg. A kemoterápiás kezeléseket illetően, a betegek azonos koncentrációban kapták meg a kombinációs kezelést (175 mg/m² paclitaxel, AUC 5 carboplatin). A medián 41 hónapos betegkövetéses időszak alatt megállapításra kerültek a betegek egyéni progressziómentes időtartamai (PFS). A követéses időszak kezdetén az összes beteg 80%-ánál figyeltek meg daganatmentességet, amely az idő elteltével fokozatosan csökkent 60%, majd 30%-ra. Az optimálisan, illetve nem optimálisan operált betegek körében is idővel csökkent a remisszióban lévők aránya, de a nem optimálisan operált csoportban ez a csökkenés meredekebbnek mutatkozott (1. csoport: 79%, majd 44%, 2. csoport: 42%, majd 19%). Összességében a medián PFS 16,5 hónapnak, az optimálisan operált csoportban 25 hónap, míg a nem optimálisan operált csoportban 11 hónapnak adódott [9].

A DEKK Női Klinika beteganyaga által kapott eredmények ezeknek a tanulmányoknak az eredményeit támasztják alá. A Klinikánkon tapasztalt, átlagosan 24,19 hónap PFS, medián 13 hónapos PFS-érték hazai és nemzetközi viszonylatban is jó eredménynek számít, a paclitaxel-carboplatin kombinációs terápia sikerességét igazolja. A gyógyszerek tulajdonságaikban, hatásmechanizmusukban, mellékhatásspektrumban eltérnek, de épp ez lehet az oka, miért tudják egymás hatását potenciózni: a carboplatin a DNS guanin bázisaihoz kötődik, kialakítva a polinukleotid láncok között keresztköteket, a paclitaxel ezzel szemben a taxánok közé tartozó, *Taxus brevifolia* fából nyert származék, ami a mitotikus orsó gátlásán keresztül hat, ezáltal stabilizálja a sejtek mikrotubuláris struktúráját, megakadályozza a sejtek depolimerizációját. Emellett a carboplatin alkalmazása nemcsak a ciszplatin nefrotoxikus mellékhatását küszöböli ki, de ellensúlyozza a paclitaxel, monoterápiában jelentkező neurotoxikus mellékhatását is. Továbbá az is bizonyítást nyert, hogy a paclitaxel-carboplatin kombináció kedvezőbb kimenetelt biztosít a betegek számára, a remisszió időtartamát jelentősen megnyújtotta [4].

Annál eredményesebb egy második vonalban alkalmazott, platinaalapú – jelen esetben TC-kezelés, minél hosszabb volt a beteg platinamentes időszaka. Rose és mtsai tanulmányukban azt vizsgálták, hogyan reagálnak az első vonalbeli TC-kezelés megismétlésére azok a betegek, akiknek a daganat 6 hónappal az első kezelés után újra megjelent [4]. Huszonöt beteget vizsgáltak, akiknél a rekurrens daganatos elfajulást CT képalkotó vizsgálattal, emelkedett CA 125 tumormarkerral, vagy sebészeti úton detektálták. A második vonalbeli TC-kezelés 135 mg/m² paclitaxelt tartalmazott 24 órás infúzióban, és AUC 5-6 carboplatint a koncentráció-idő görbe függvényében. A first-line kezeléseket követő rekurrens folyamatok medián megjelenése 10 hónap volt (6 és 30 hónap között). A vizsgálható és értékelhető 20 betegből 14 betegnél tapasztaltak teljes klinikai választ, és 4 betegnél részleges klinikai választ. Az összes beteg medián PFS-értéke 9 hónap volt (2 és 15 hónap között). 15 betegnél tapasztaltak ismételt kiújulást a második vonalbeli kezelés után, és a second-line kezelést követő 10 hónapon belül 2 beteg halt meg. Azonban a tanulmány is rávilágít arra, hogy a kezelésre adott magas válaszarány, és hosszú PFS-érték mellett figyelembe kell venni viszont az egyéb alternatívákat is a kezelési metódusok közül [10].

A vizsgálatunkban kimutatott, második, és többedik vonalbeli kezelés során tapasztalt eredmények tükrében – 9,11 hónap átlagos PFS második, 9,05 hónap átlagos PFS harmadik, 6 hónap átlagos PFS többedik vonalban, medián PFS-

értékek 5, 7, 4 hónap – hasonló tendencia figyelhető meg az értékek alakulásában a nemzetközi eredményekhez képest. Az elsővonalbeli kezeléshez képest alacsonyabb progressziómentes túlélési értékek többféleképpen is magyarázhatóak: egyrészt a betegek minél több ciklusban kapnak kemoterápiás kezeléseket, a gyógyszerek kumulatív toxikus hatása annál erőteljesebben megmutatkozik. Ez nemcsak a csökkenő progressziómentes túlélési időkben nyilvánul meg, de az egyes vonalbeli kezelések esetén bekövetkező, allergiás reakció miatt kezdeményezett protokollváltások számában is. Míg az első vonalban 18/220 beteg esetében (8,18%) indukált a TC-kezelés allergiás reakciót, második vonalban 5/42 betegnél (11,11%), harmadik vonalban 13/36 betegnél (36,11%), többedik vonalban 5/22 betegnél (22,72%) volt ez tapasztalható.

Attól függően, hogy mennyi idő után jelentkezik a betegnél recidíva a primer platinaalapú kezelést követően, megállapítható, hogy a páciens daganata mennyire szenzitív az adott kezelésre. A platinarefrakter csoport egyáltalán nem reagál a platínára, sőt, a daganat még a kezelések idején tovább növekedik. A platinarezisztens betegek esetén elérhető javulás, de kevesebb, mint 6 hónap alatt a folyamat progrediál. Azok, akik 6 és 12 hónap közötti PFS-értékekkel rendelkeznek, a mérsékelt szénitív csoportba tartoznak. Míg a 12 hónapon túli, 12-24 hónapos PFS-érték már egyértelmű platinaérzékenységre utal, ez a szenzitív csoport. Klinikai tanulmányok bizonyították, hogy azoknál a betegeknél lesz a legsikeresebb a platina-reindukció, akinél a daganatmentes valamint a platinamentes időszak meghaladja a 24 hónapot. Fontos szem előtt tartani, hogy a minél hosszabb platinamentes idő nemcsak a platina-reindukció sikerességét növeli, de a betegek jó általános állapota szempontjából is fontos. Bár az azonnali platinaadás eredményesen hathat a daganatra, a paclitaxel-carboplatin kombináció tagjainak kumulatív toxikus mellékhatásai jelentősen ronthatják az életminőséget. [2, 11]. Több követéses tanulmány is született a témában. A második vonalbeli terápia abban az esetben volt a legeredményesebb, ha megelőzte legalább egy 21 hónapos remissziós időtartam [12]. Mások szerint a recidívamentesség aránya szignifikáns különbséget akkor mutatott, ha a 24 hónapnál hosszabb vagy rövidebb platinamentes idővel rendelkező csoportokat hasonlították össze [2]. Amennyiben a kezelést követő 6-12 hónapban jelenik meg a recidíva, úgy a platina-reindukció 25-30%-ban eredményes, ha 13-24 hónapon belül, a későbbi kezelés hatékonysága már 30-40%-ra nőhet. Ha az eltelt idő meghaladja a 24 hónapot, ebben az esetben már körülbelül 60% az esély arra, hogy hatásos lesz a kezelés [11]. Eltérő a vélemény arról, pontosan mikor érdemes a platina-reindukciót elindítani. Egyesek szerint 12 hónapot meghaladva a szenzitivitás már bizonyított, ezáltal az újabb platinakezelés hatékony lehet. Más írók szerint viszont, ha 6-18 hónap között jelenik meg a recidíva, a beteget platinamentes gyógyszerekkel kezelendők, 18 hónapon túl használható biztonsággal platinaalapú terápia [13]. Valószínűleg ez a döntés nemcsak a beteg általános állapotától, vércépzőrendszere állapotától, kardiovaszkuláris státuszától függ, de a beteget kezelő intézmény szakmai álláspontjától, korábbi tapasztalataitól is.

Eredményeinkből egyértelműen kitűnik – 61 fő a

platinarezisztens (27,73%), 45 fő a mérsékelt szénitív (20,45%), 114 fő az érzékeny csoportban, amelyből 39 fő 13-24 hónap közötti átlagos PFS-értékkel (17,73%), 75 fő 2 évnél hosszabb (25+ hónap) PFS-értékkel rendelkezik (34,09%) –, hogy a betegek platinaérzékenysége vonatkozó átlagos PFS-értékeket kétféleképpen kell választanunk. Ha a 2 évnél kevesebb (0-24 hónap) átlagos PFS-értékkel rendelkező betegeket vizsgáljuk látható, hogy a platinaérzékenység időben csökkenő tendenciát mutat e betegek körében. Ezzel ellentétben, a csökkenő tendenciát megszakítva, jelentős számú betegnél figyelhető meg kiugró, 24 hónapnál hosszabb átlagos PFS-érték. Ezt a kiugró értékekkel rendelkező csoportot viszont azért kell fenntartással kezelni, mert az itt tapasztalt, magas progressziómentes túlélési értékek olyan betegekre voltak jellemzőek, akiknél a FIGO-stádiumbeosztás szerint alacsonyabb stádiumú daganatot diagnosztizáltak, míg az értékek első, nagyobb hányada FIGO III-IV. stádiumbesorolású daganattal rendelkező betegek körében volt tapasztalható, így valószínűleg a FIGO-stádium növekedésével párhuzamosan csökkent a betegek platinaérzékenysége, progressziómentes túlélési ideje. A platinaérzékenység nemzetközi adatokkal alátámasztott definícióját saját adataink tükrében is megvizsgáltuk. A vizsgálható 39 betegből, akiknél első vonalbeli platinaalapú kezelést követően, bizonyos időn belül platina-reindukció történt második vonalban, részben a nemzetközi tapasztalatokkal megegyező eredményeket regisztráltunk. A platinarezisztens, és mérsékelt szénitív csoportnál tapasztalt követéses adatok alátámasztják a nemzetközi megfigyeléseket, vagyis a 12 hónapnál rövidebb platinamentes időszakot követő platina-reindukció nem hoz tartós remissziót a betegségben. A legeredményesebb platina-reindukció a platinaszénitív csoportban, vagyis a 12 hónapnál hosszabb, esetünkben átlagosan 16,8 hónap után alkalmazott kezelés volt. A több mint 1 éves platinamentes időszak során a kemoterápia miatt esetlegesen fellépő kumulatív hatások kiküszöbölhetőek, a szervezet platinamentes állapotba helyezésével újra elérhető a daganatsejtek, későbbiekben minél nagyobb mértékű szenzibilizálódása. Érdekes azonban az a megfigyelés, hogy – az irodalmi adatokkal ellentétben – a 2 évnél hosszabb progressziómentes túlélési idő után tapasztalt recidíva megjelenése és az emiatt alkalmazott második vonalbeli platinaalapú kezelés már nem olyan sikeres, mint az előző csoportnál. Ez részben azért lehetséges, mert a daganatsejtek a korábbihoz képest rezisztensebb csoportja maradhatott fenn, és valószínű, hogy a korábbi daganathoz nem köthető, teljesen új, platinaalapú kezeléssel szemben ellenállóbb daganatos sejtvonal alakult ki.

Ha a beteg PFS-értéke az elsővonalbeli kezelést követően 6 hónapnál kevesebb, platinarezisztens tumorról beszélünk. Ebben az esetben más támadáspontú gyógyszerekkel kell a platinamentes időszakot nyújtani, hiszen az irodalmi és saját adatainkkal is alátámasztható a hosszabb platinamentes időszakot követő platina-reindukció sikeressége [13]. A második vonalbeli a platinamentes kezeléseknél, hazai viszonylatban, a topotecan a leggyakrabban használt készítmény. A topoizomeráz-I-gátlók (camptothecinek) közé tartozó gyógyszer, mely gátolja a DNS-polinukleotidláncok újraegyesítését, ezáltal blokkolva a sejtsztódást. A topotecan

radikálisabb protokollú kezelés, ezért csak abban az esetben ajánlják, ha a paclitaxel-monoterápia vagy a liposzómális doxorubicin nem alkalmazható. A doxorubicin az antraciklinek csoportjába tartozó gyógyszer. Hatásmechanizmusának lényege, hogy a DNS két polinukleotid-lánc közé interkalálódva, letekeríti az adott szakaszt a duplahélixből, így hozzájárul a topoizomeráz II-höz. Ezt az enzimet gátolva a DNS fragmentálódik. Kémiai szerkezete miatt szabadgyök-képződés történik, ami hatás-, és mellékhatásspektrumát is magyarázza. Dózisfüggő, leginkább bal kamrát érintő kardiotoxicitását kiküszöbölendő, ma a liposzómás változata van forgalomban (Caelyx®). Sajnos, a Caelyx®-kezelések finanszírozása hazai viszonyok között nem megoldott, s ez erősen korlátozza alkalmazhatóságát. A doxorubicin innovatív (pegilált, liposzómás) formulációja megvédi a hatóanyagot a RES-be való felvételtől, így féléletideje és vérbeli koncentrációja megnő [3, 7]. Gordon és mtsai randomizált, III. fázis tanulmányban vizsgálták, hogyan tudja javítani a betegek progressziómentes túlélését a pegilált liposzómális doxorubicin (PLD) és a topotecan azokban az esetekben, ahol rekurrens, vagy platinarezisztens a daganat [14]. A betegek véletlen besorolással részesültek vagy PLD (50 mg/m² koncentráció, 1 óra infúzió, 4 hetente) vagy topotecan (1,5 mg/m² koncentráció, egymást követő 5 napon, 3 hetente) kezelésben. Az összesen 474 betegből 239 beteg kapott PLD, 235 beteg pedig topotecan kezelést. A teljes túlélést tekintve a két csoport hasonló értékekkel rendelkezett. A medián teljes túlélés a PLD-csoportban 60 hét, a topotecan-csoportban 56,7 hét volt. Az adatokat a platinaszennitív betegek körében elemezve, szignifikánsan jobb medián PFS-értékekkel rendelkeztek a PLD-csoport tagjai (28,9 hét a PLD-csoportban, 23,3 hét a topotecan csoportban). A medián teljes túlélést tekintve szintén a PLD-csoportban volt kedvezőbb kimenetel (108 hét), a topotecan csoporthoz képest (71,1 hét). A platinarefrakter csoportban ugyanezt vizsgálva, szintén hasonló arányú eredményeket dokumentáltak. A topotecannal kezelt csoportban nagyobb gyakorisággal regisztráltak súlyos hematológiai toxicitást, többször kellett változtatni az adagolási sémán, illetve gyakrabban kellett alkalmazni a mellékhatások kezelése végett vérvérvételeket, növekedési faktort. Így a két csoportban tapasztalt hasonlóan kedvező progressziómentes és teljes túlélési adatok mellett a PLD kényelmesebb adagolást és kevesebb mellékhatással járó kezelést biztosított a betegek számára, s ezt hazai vizsgálatok is megerősítették [8, 15]. Eredményeink ezzel ellentétben a topotecan-alapú kezelés sikerességét támasztják alá nemcsak második, de harmadik vonalban is. Második vonalban a topotecan kezelést követő átlagos PFS-érték 3,71 hónap, medián 2 hónap, doxorubicin kezelést követően átlagos PFS-érték 3,46 hónap, medián 3 hónap. Eredményeink szerint a topotecan-alapú második és többedik vonalbeli, platinamentes kezelés nagyobb mértékben nyújtja meg két platinaalapú kezelési ciklus között a platinamentes intervallumot, bár ez a különbség statisztikailag nem jelentős. Többedik vonalban az átlagos PFS-értékek 6,11 hónap, illetve 4,18 hónap, medián PFS-értékek 3,5 hónap, illetve 3 hónap (p=0,543).

A platinamentes kezelési protokollok kiválasztásában nagy szerepet játszanak finansiális okok is, mely kezeléseket

támogatja nagyobb mértékben az Egészségügyi Minisztérium (EüM). A topotecan-alapú kezelésekhöz képest kevesebb beteg kapott második vonalbeli platinamentes kezelésként doxorubicin-alapú kemoterápiát, bár a topotecan jelentősebb mellékhatás spektrummal rendelkezik, a nemzetközi adatokat is figyelembe véve [7]. Nem elhanyagolható tény, hogy a doxorubicin hatékonyan növeli a platinamentes intervallumot és a pegilált liposzómális formában való alkalmazása biztonságosabbá tette a gyógyszer alkalmazását. Lehoczy és mtsai liposzómális doxorubicinnal kezelt beteg medián progressziómentes időszakát, illetve a kezelés alatt esetlegesen felmerülő mellékhatásokat vizsgálta [15]. A betegek kezelést követő medián PFS-értéke 2 hónapnak adódott, és a vizsgált betegcsoportjukban jelentősebb toxikus mellékhatás nem jelentkezett. Hazai viszonylatban több összefoglaló tanulmány született még a liposzómális forma sikerességét alátámasztva. [3, 12, 16, 11].

Eredményeink alapján, a harmadik vonalbeli platina-reindukciós kezelés sikerességét leginkább a második vonalban alkalmazott, doxorubicin-kezelés alapozza meg. A harmadik vonalbeli kezelés sikerességének kulcsa nemcsak a minél hosszabb platinamentes időtartam, de a beteg általános állapotának megőrzése is. Bár a fentebb részletezett, második vonalbeli platina-reindukció sikeres lehet, de egy harmadik vonalban újra alkalmazott platinabázisú kemoterápiás kezelés sikeressége már elmarad az előző vonalakban alkalmazott platinát tartalmazó kezelések sikerességétől. Ez a csökkenő tendencia reális, hiszen egy daganatban a sejtek platinára való érzékenysége nem egyforma. Az egymást követő kemoterápiás kezelések végére egyre kisebb számú, platinára érzékeny sejt marad. Ha a többedik vonalbeli kezelést követően a folyamat ismételtelen recidivál, az már valószínűsíti, hogy egy rezisztens daganatsejt-populáció alakult ki. A második vonalbeli platinamentes kezeléseket figyelembe véve, a fent tárgyalt nemzetközi és hazai tapasztalatok is rávilágítanak a topotecan alapú kezelések gyakoribb toxikus mellékhatásaira valamint a doxorubicin korábbi toxikus mellékhatásait kiküszöbölő pegilált liposzómás kisserelés biztonságosabb használatára.

Összegezve az általunk elért eredményeket, második vonalbeli doxorubicin esetében 15,2 hónap, topotecan esetében 5,88 hónap, paclitaxel-carboplatin kombináció esetében 8,43 hónap átlagos PFS-értékeket regisztráltunk a harmadik vonalbeli TC-terápiákat követően.

Az epithelialis petefészek-daganatok lokális terjedésében és áttétképződésében a vaszkuláris endothelialis növekedési faktor, másnéven VEGF rendkívül fontos szerepet játszik. A VEGF gátlásával a betegek progressziómentes időtartama növelhető. A klinikai gyakorlatban leginkább használt VEGF-gátló készítmény a bevacizumab/Avastin®. Az egyik legismertebb, ezzel foglalkozó nemzetközi tanulmány a GOG-0218, amely egy randomizált, kettős vak, III. fázis vizsgálat volt [17]. Ennek során optimális, illetve szuboptimális III., valamint IV. stádiumú, petefészek, primer peritonealis, illetve tuba uterina daganatokat vizsgáltak, különböző összetételű kezelések viszonylatában. A randomizációval alkotott 3 csoport mindegyike azonos intenzitású TC-kezelést kapott 6 ciklusban (Carboplatin AUC6, Paclitaxel 175 mg/m²), de eltérő mennyiségben és időtar-

tamban kaptak Avastin®-t. Az első csoport egyáltalán nem kapott, csak placebót. A másik két csoport kapott, azonos koncentrációban (15 mg/kg), viszont eltérő ideig: a 2. csoport csak a TC-kezelés ideje alatt kapta az Avastin®-t, míg a 3. csoportnál azonos koncentrációban, de elnyújtva, a TC-kezelés után is folytatódott a VEGF-gátlás, mint egy fenntartó kezelés, 16 cikluson keresztül. Ez mindösszesen 15 hónapot vett igénybe. A tanulmány során, az 1., csak placebót kapott csoporthoz képest, a 3. csoportban átlagosan 6,2 hónapos növekedést tudtak detektálni a progressziómentes túlélést tekintve. A teljes túlélésben ez 3,2 hónapos javulást eredményezett. A IV. stádiumú betegeket külön vizsgálva, az eredmény még látványosabb volt. Azok, akik a 3. csoportba kerültek, átlagosan 7,8 hónapos PFS-növekedéssel számolhattak. A platinamentes időszakot tekintve, szintén előnyösnek mutatkozott a hosszabbtávú Avastin® kezelés: az 1. csoporthoz viszonyítva (PFI: 7,6 hónap), a 3. csoport jelentős előnyhöz jutott ezen a téren is (PFI: 14,3 hónap).

A másik, ezzel foglalkozó tanulmány, amely alátámasztja az előbb részletezett vizsgálatot, az ICON7-vizsgálat [18]. Ez szintén egy randomizált, de nyílt, III. fázis vizsgálat volt. A tanulmányba I-IIA stádiumú, G3 vagy világossejtes, illetve IIB-IV. stádiumú, bármilyen grádusú, optimális citoredukción átesett, vagy 1 cm-nél nagyobb reziduummal rendelkező betegek kerültek be. A randomizációt követően kialakult 2 csoport egyike a TC-kombinációt kapta meg átlagos intenzitással (Carboplatin AUC5/6, Paclitaxel 175 mg/m²), bevacizumab kezelés nélkül. A másik csoport szintén ugyanazt a TC-kezelést kapta VEGF-gátlással (bevacizumab 7,5 mg/m², 3 hetente 12 hónapig). Az eredmények egyértelműen megmutatták, hogy a high-risk csoportban (III. stádium, jelentős reziduummal, IV. stádium) a PFS viszonylatában 5,4 hónapos javulást eredményez a kemoterápiával egyidejűleg és az azt követően alkalmazott fenntartó bevacizumab kezelés. A vizsgálat az Avastin® adás által felerősödő mellékhatásokra is felhívta a figyelmet: hipertenzió, vérzés, neutropenia, thrombocytopenia megnövekedett előfordulására lehet számítani [8].

Jelen tanulmányunkban szintén vizsgáltuk a kiegészítő Avastin® kezelés eredményességét. A DEKK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán az elsővonalbeli adjuváns – paclitaxel-carboplatin kombinációs – terápia mellett alkalmazott bevacizumab fenntartó kezelés egyedi méltányossági kérelemhez kötött, igénylésének egyik fő indikációja a betegség előrehaladott volta és a műtéti kezelés szuboptimális volta. Az Avastin® fenntartó kezeléssel kiegészített, és az anélkül alkalmazott első vonalbeli TC-kezelések medián PFS-értékeit is igyekeztünk összehasonlítani, viszont a betegek alacsony létszáma, illetve a korai kezelési szakban járó betegek hiányzó PFS-értékei miatt még nem látható a nemzetközi szinten tapasztalható, adatokban megmutatkozó, átlagosan 3-4 hónapal megnyúlt, progressziómentes időtartam-növekedés. Az Avastin fenntartó kezeléssel kiegészített TC-kemoterápia szerény eredményének (PFS<6 hónap) összevetése az Avastin nélkül TC-vel kezelt betegekével saját anyagunkban azért nem alkalmas az Avastin hatásának értékelésére, mert a komparátor csoport alapvetően jobb prognózisú betegeket jelent (<1 cm reziduális tumor) és az Avastin® elérhetősége egyedi méltányossági kritériumokhoz kötött.

A petefészekrák kemoterápiája során jelentkező, kórházi obszervációt is igénylő mellékhatások között az anémia, neutro-, illetve thrombocytopenia, enyhe fokú nefrotoxicitás, láz, hasmenés és gyengeség voltak. A leggyakoribb mellékhatásokat – hányinger, hányás, trombózis – kiküszöbölendő, a betegek állandó prevenciók kezelésben részesültek. A legtöbb betegben a kezelés okozott laboreltéréseket, de kórházi obszervációt már lényegesen kevesebb beteg igényelt. Egyértelműen az anémia, és ezzel társulva a Hgb-szint csökkenése volt a leggyakoribb laborértékekben detektálható eltérés (56,7%, illetve 43,3%), viszont ezek az eltérések kisebb százalékban igényelték kórházi obszervációt (26,7%). Hiperszenzitivitási, illetve allergiás reakciók esetén – amely többségében a kombinációs terápia paclitaxel komponense miatt lépett fel – többnyire a kezelés azonnali leállítása, valamint protokollváltás történt. Legtöbbször a kombináció másik tagjával folytatódott a kezelés, monoterápiában. Ez az egyes vonalakra lebontva, egyre nagyobb arányban fordult elő a betegeknek: míg első vonalban a betegek 8,18%-ánál, második vonalban 11,11%-ánál, harmadik vonalban 36,11%-ánál, többedik vonalban pedig 22,72%-ánál fordult elő a kezelés allergiás reakció miatti felfüggesztése.

Következtetések

Retrospektív keresztmetszeti vizsgálatunkból konklúzióként levonható tehát, hogy a paclitaxel-carboplatin kombináció még mindig a leghatékonyabb, progressziómentes túlélési időt növelő kemoterápiás lehetőség a petefészekrákos betegek kezelésében. A betegek szoros követése elengedhetetlen, hiszen a progresszió jelentkezésének időpontja fontos információt jelent a következő kemoterápia hatóanyagának kiválasztásában. Az elsővonalbeli kezelést követően jelenleg csak a bevacizumab áll rendelkezésre és az is csak a jelentős reziduummal operált esetek számára elérhető. A poly-ADP-ribóz-polimeráz (PARP) gátlásán alapuló PARP-inhibitor kezelés egyelőre csak platinaérzékeny BRCA-hordozó esetek fenntartó kezelésében alkalmazható egyedi méltányossági kérelem alapján. Betegeink többsége számára a standard kemoterápiás kezelések optimális tartama és szekvenciája valamint a recidíva eltávolítására végzett műtét helye és ideje határozza meg a gyógyulási eredmények javításának lehetőségét. Mindezek alapján indokoltnak tartjuk az innovatív daganatellenes terápia kiterjesztését a petefészekrák kezelésére is.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki a DE ÁOK Nőgyógyászati Onkológiai Tanszéke valamennyi munkatársának a vizsgálatban feldolgozott esetek ellátásában végzett munkájáért. A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

IRODALOM

1. Hernádi Z. Változóban a petefészekrák hosszú távú kezelési stratégiája – A platinamentes intervallum jelentősége. LAM 2008; 18(11): 777–781.
2. Langmár Z, Szigeti K, Balogh E, Bánhidly F. A petefészekrák kezelésének jelenlegi helyzete. Hippocrates 2006; 8(1): 48–50.
3. Langmár Z, Csömör S, Németh M, Tomcsik Z, Joó JG. A petefészekrák rosszindulatú daganatai. Orvosi Hetilap 2011; 152(49): 1977–1984.
4. Rose PG. Second-line therapy with Paclitaxel and Carboplatin for recurrent disease following first-line therapy with Paclitaxel and Platinum in ovarian or peritoneal carcinoma. J Clin Oncol 1998; 16: 1494–1497.

5. Piccart M, Bertelsen K, James K, et al. Randomized Intergroup Trial of Cisplatin–Paclitaxel Versus Cisplatin–Cyclophosphamide in Women With Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Three-Year Results Natl Cancer Inst 2000; 92(9): 699–708.
6. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2000; 18: 106–115.
7. Du Bois A. A randomized clinical trial of Cisplatin/Paclitaxel versus Carboplatin/Paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. Journal of the National Cancer Institute 2003; 95(17).
8. Lehoczy O, Pulay T. A pegilált liposzomális doxorubicin kezelés hatékonysága kiújult petefészekrákban. Magyar Onkológia 2006; 50(3): 261–264.
9. Szánthó A. A petefészekrák második vonalbeli, platinamentes gyógyszeres kezelésének lehetősége. Nőgyógyászati Onkológia 2008; 13: 184.
10. Pajkos G. Tapasztalataink az epithelialis petefészekrák front-line bevacizumab kezelésével. Magyar Szenológiai Társaság Tudományos Fóruma. Roche szimpózium, Kecskemét 2014.
11. Hernádi Z. A kiújult petefészekrák kezelése – a platinamentes időszak megnyújtása topotecan (Hycamtin®) adásával. Nőgyógyászati Onkológia 2009; 14: 146.
12. Krommer K. Kiújult petefészekrákos betegek gyógyszeres kezelése. Nőgyógyászati Onkológia 2009; 14: 70.
13. Lehoczy O, Pulay T. Progressziómentes túlélés vizsgálata petefészekrákos betegek első vonalban alkalmazott paclitaxel-carboplatin kezelését követően. Magyar Onkológia 2005; 49(4): 315–318.
14. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: A randomized phase III study of pegylated liposomal Doxorubicin versus Topotecan. J Clin Oncol 2001; 19: 3312–3322.
15. Pulay T, Csömör S, Faluhelyi Zs, Hernádi Z, Krommer K, Mayer Á, Szánthó A, Szántó I, Thurzó L. A Caelyx helye a petefészekrák másodvonalbeli kezelésében. Magyar Onkológia 2004; 48(1): 97–99.
16. Hernádi Z. Kiújult petefészekrákos betegek liposzomás doxorubicin (Caelyx) kezelésével szerzett tapasztalatok, gyakorlati tanácsok. Nőgyógyászati Onkológia 2008; 13: 120.
17. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al; Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med 2011; 365(26): 2473–83.
18. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. for the ICON7 Investigators. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. N Engl J Med 2011; 365: 2484–2496.